

Faculté de Médecine de Paris

Année 1931

THESE

366 N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Pierre BARTHÉLEMY

Né le 7 Novembre 1903, à BRIVE (Corrèze)

**CONTRIBUTION
A L'ÉTUDE DE L'UZARA**

Président : LOEPER, Professeur

LES ÉDITIONS VÉGA

43, rue Madame, 43

PARIS (6^e)

1931



Faculté de Médecine de Paris

Année 1931

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Pierre BARTHÉLEMY

Né le 7 Novembre 1903, à BRIVE (Corrèze)

**CONTRIBUTION
A L'ÉTUDE DE L'UZARA**

President : LOEPER, Professeur

LES ÉDITIONS VÉGA

43, rue Madame, 43

PARIS (6^e)

—
1931



LE DOYEN. M. BALTHAZARD

i. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	GRÉGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	LENORMANT.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée.....	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET.

Clinique médicale.....	{	CARNOT.
		BEZANÇON.
		ACHARD.
		Marcel LAB BÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....		LEREBoulLET.
Clinique des maladies des enfants.....		NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale		H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....		GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....		GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....		TEISSIER.
Clinique chirurgicale.....	{	DELbet.
		CUNÉO.
		LEJARS.
		GOSSET.
Clinique ophtalmologique.....		TERRIEN.
Clinique urologique.....		LEGUEU.
Clinique d'accouchements.....	{	COUVELAIRE.
		BRINDEAU.
		JEANNIN.
Clinique gynécologique.....		J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....		OMBRÉDANNE
Clinique thérapeutique médicale.....		VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....		SEBILÉAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....		Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....		SERGENT.
Clinique de la tuberculose.....		LÉON BERNARD.
Professeur sans chaire.....		MAUCLAIRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE ..	Neurologie et Psychiatrie.
CHAILLEY-BERT .	Physiologie.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri).	Pathologie médicale.
SANNIÉ.....	Chimie biologique.
BROCC	Pathologie chirurgicale.
BRULÉ	Pathologie médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHABROL	Pathologie médicale.
CHEVALLIER ...	Pathologie médicale.
DE GAUDART d'ALLAINES.....	Pathologie chirurgicale.
DOGNON	Physique.
DONZELOT	Pathologie médicale.
ECALLE	Obstétrique.
FEY	Urologie.
GARNIER	Pathologie expérimentale.
GASTINEL	Bactériologie.
GATELLIER	Pathologie chirurgicale.
GIROUD	Histologie.
HARVIER	Pathologie médicale.
HOVELACQUE ...	Anatomie.
HUTINEL	Pathologie médicale.
JOANNON	Hygiène.
JOYEUX	Parasitologie.

MM.

LABBÉ (Henri). .	Chimie biologique.
LAROCHE (Guy)..	Pathologie médicale.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LÉVY-VALENSI ..	Neuro-psychiatrie.
LIAN	Pathologie médicale.
HAZARD	Pharmacologie.
MILLOT	Histologie.
MONDOR	Pathologie chirurgicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET ..	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
MULON	Histologie.
OBERLING	Anatomie pathologique.
OLIVIER	Anatomie.
PIÉDELÈVRE ..	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
QUÉNU	Pathologie chirurgicale.
RICHET	Physiologie.
SÉZARY	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY - RADOT	
(Pasteur)	Pathologie médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VELTER	Ophtalmologie.
VERNE	Histologie.
VIGNES	Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le Service des Examens

MM.

BUSQUET	Pharmacologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
LEQUEUX	Obstétrique.

MM.

NEVEU - LEMAIRE	Parasitologie.
RETTERER	Histologie.
ZIMMERN	Physique.

LEROUX..... Anatomie pathologique

IV. -- AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE-ANNEXE à titre permanent

M M.		M M.	
ABRAMI	} Clinique médicale.	CHEVASSU	} Clinique chirurgicale. (suite)
CHIRAY		HEITZ-BOYER ..	
DEBRE		MATHIEU	
DUVOIR		MOCQUOT	
FISSINGER		PROUST	
LAIGNEL- LAVASTINE		SCHWARTZ	
		LE LORIER....	
BASSET	Clinique chirurgicale.	LEVY-SOLAL ...	} Clinique obstétricale.
		METZGER.....	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	}	Chargé du cours de chirurgie orthopédi- que chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infir- mes adultes.
FREY		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT, agrégé.....		Education physique.
LEDoux-LEBARD		Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ		Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

*Faible témoignage de ma grande
affection.*

A MON FRÈRE ET A MA SOEUR

A MA FEMME

A MADAME ET MONSIEUR BAYLOT

A MONSIEUR LE DOCTEUR L. CALMELS

*auprès de qui j'ai toujours trouvé
les conseils les plus paternels.*

A TOUS MES PARENTS ET AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR LOEPER

*dans le laboratoire duquel nous
avons pu pratiquer les quelques
expériences de physiologie que
notre travail comporte.*

*Nous lui adressons ici nos plus
respectueux remerciements.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR HARVIER
médecin à l'hôpital Baujeon

*à qui nous devons le sujet de
cette thèse, et dans le service
duquel nous avons toujours
trouvé un excellent accueil.*

*En témoignage de notre vive
reconnaissance.*

A MONSIEUR RAYMOND-HAMET,
chef de Travaux de la Faculté de Médecine

*qui nous a initié à la technique
de la pharmacologie et de la phy-
siologie, et auprès de qui nous
avons toujours trouvé les avis les
plus qualifiés.*

*Nous lui adressons nos plus
sincères remerciements.*

TABLE ANALYTIQUE

CHAPITRE I. — Aperçu Historique.....	13
CHAPITRE II. — Etudes Physiologiques.....	23
§ 1. — Notions sur le sympathique et le vague.....	24
§ 2. — Parallèle entre opium et uzara.....	27
§ 3. — Parallèle entre adrénaline et uzara.....	30
§ 4. — Expérimentations physiologiques.....	34
a) Opérations préliminaires sur les chiens.....	34
b) Enregistrement de la pression carotidienne.....	37
c) Enregistrement des contractions intestinales <i>in situ</i>	40
d) Enregistrement des contractions de l'intestin isolé	41
e) Enregistrement des variations de volume du rein.	42
f) Résultat des expériences.....	44
CHAPITRE III. — Toxicologie	49
CHAPITRE IV. — Essais cliniques	53
CONCLUSIONS	61
BIBLIOGRAPHIE	65

CHAPITRE PREMIER

Aperçu historique

Le jour où Monsieur le Professeur HARVIER nous proposa de faire notre thèse sur l'Uzara, nous ne pûmes, sur-le-champ, lui cacher notre ignorance. Puis, quand nous eûmes obtenu quelques documents, c'est avec un certain étonnement que nous étudiâmes une bibliographie remontant à quelques vingt ans, et malgré cela, l'uzara n'en restait pas moins pour nous, et pour beaucoup, un produit nouveau.

Mais, si l'uzara est pour nous, Français, une nouveauté et une drogue à peu près exclusivement de laboratoire, rien ne nous empêche de supposer que ses propriétés antidiarrhéiques et antidysménorrhéiques font la renommée, sur les bords de quelques oueds Africains, d'un certain nombre d'initiés, sorciers ou guérisseurs, qui se transmettent le fruit de leur expérience, et en gardent jalousement le secret.

Il nous vient à l'esprit l'histoire des quinquinas, et il

est bien vraisemblable que les vertus de l'écorce de quinquina étaient connues des indigènes des Andes, depuis les temps les plus reculés, bien avant l'extraction de la quinine par PELLETIER et CAVENTOU.

Les simples ont constitué de tous temps l'arsenal thérapeutique de peuples mêmes primitifs, et c'est souvent en se basant sur les relations de naturalistes, d'explorateurs, de voyageurs, que l'on découvre des drogues que la science étudie, identifie et utilise pour le mieux.

Il nous paraît assez curieux, et pour le moins étrange de commencer l'étude d'une plante que nous ne connaissons pas, et qu'on ne connaît pas. Pourtant, le fait est là : nul n'a pu encore identifier officiellement la plante « Uzara », et le commerce livre seulement un extrait total de racines d'uzara.

Quand nous avons entrepris cette tâche, nous avons été de suite attiré par le désir de connaître cette plante dont on garde l'origine avec un soin jaloux, mais le peu que nous en avons appris semble tellement du domaine de la fable et du merveilleux que l'intérêt va grandissant pour en connaître davantage.

Nos savants les plus éminents se sont attachés à la

question. Mais avec seulement un petit fragment de quelques centimètres de racine desséchée il leur était bien impossible de reconstituer la plante, car si Cuvier, avec un os, reconstituait l'animal primitif, dans le domaine botanique la question semble plus délicate.

Toutefois, tous furent d'accord pour ranger l'uzara dans la famille des Asclépiadacées. (Nous passons sous silence un auteur qui pensait voir en l'uzara une Composée.). Mais quand il fallut fixer le genre, la controverse fut vive, et le problème n'est pas encore résolu.

Les uns identifient l'uzara comme un *Gomphocarpus*, d'autres comme un *Chlorocodon*. Loin de nous l'idée, dans une thèse médicale, de prendre parti pour un botaniste ou pour un autre, mais nous nous arrêtons simplement sur le mot *Asclépiadacée* qui nous permettra dès le début, de mettre notre travail sous le signe de la Médecine, en rappelant qu'*Asclépios* était le Dieu de la Médecine.

Si l'on ne sait rien sur l'uzara, il semble qu'avec un peu d'imagination on puisse créer une plante à l'image de ses sœurs de la même famille dont les hybrides de culture fournissent à l'horticulture de si beaux spécimens.

Mais sans nous égarer dans le domaine de la fantai-

sie, rappelons que les Asclépiadacés vivent généralement dans les régions tropicales des deux continents. Aussi a-t-on dirigé les recherches concernant l'origine de l'uzara, successivement vers la Côte des Somalis et vers la Rhodésie. Mais jusqu'à maintenant ces recherches sont restées vaines. Soulignons aussi dans la flore parisienne la présence d'une des très rares Asclépiadacées indigènes, je veux parler du *Vincetoxicum officinale*, dite « dompte-venin » à cause des propriétés soignant vomitives de son rhizome.

On doit connaître également le *Calotropis procera*, plante aux fleurs violettes en grappes, que l'on peut admirer dans la brousse désolée de Djibouti.

Mais ces petites espèces nous semblent bien différentes de l'uzara qui serait, selon toutes probabilités, un « arbuste de trois à quatre mètres, à feuilles minces et pendantes ».

Il semble vraiment étrange que l'on puisse, en ce siècle où les transports ont supprimé les distances, garder le secret absolu sur le pays d'origine d'une plante. Aussi nous paraît-il utile, pour l'explication un peu plus rationnelle de ce fait, de rappeler certaines histoires à similitude vraiment frappante. Nous ne parlerons pas de secrets de fabrication qui existent réellement : ainsi la digitaline cristallisée Nativelle présente des résultats physiologiques combien différents

des autres digitalines, françaises et mêmes étrangères !

L'exemple de la Menthe Mitcham n'est certainement pas identique à celui de l'uzara. Toutefois, rappelons-le pour mémoire : au siècle dernier, une firme cultivait secrètement, dans une région retirée de l'Angleterre, une espèce particulière de Menthe, et elle en extrayait une essence à parfum inégalable dont elle monopolisait ainsi la vente.

L'espèce botanique de cette menthe était alors inconnue de tous ; sans la connaître on utilisait et on goûtait fort son essence. Ce ne fut qu'en 1903 qu'on eut des éclaircissements sur son entité botanique. En effet, c'est au cours d'un voyage d'étude qu'on obtint véritablement un échantillon de cette menthe, malgré une étroite surveillance. On le cultiva. On l'identifia et l'on s'aperçut avec étonnement qu'il s'agissait d'une espèce hybride d'une variété de menthe de nos Pyrénées.

Mentionnons surtout l'histoire de la rhubarbe qui semble se rapprocher tout à fait de celle, actuelle, de l'uzara.

Jusqu'à une date assez récente les caravanes venant d'Asie ne nous livraient que des morceaux plan convexe de la rhubarbe de Chine. L'Europe « assoiffée de drogues laxatives » payait un lourd tribut à la Russie qui avait monopolisé l'exportation. Et les savants

botanistes de l'époque méditaient, mais en vain, sur ces fragments de racines. Etant dans l'impossibilité de fixer l'espèce botanique, ils imaginaient tout au plus une Polygonacée étrangère, tout comme nos savants contemporains pensent à une Asclépiadacée exotique lorsqu'ils sont devant un fragment d'uzara, mais leurs conceptions botaniques ne peuvent aller guère plus loin.

Pour la rhubarbe, une étape eut lieu dans son identification lorsque LINNÉ, après de nombreuses hésitations, sans jamais avoir vu la plante, la classa en l'appelant *Rheum palmatum*. Il se basait uniquement sur les descriptions *de visu* de MARCO POLO.

L'avenir devait lui donner raison, car en 1890 elle fut importée, cultivée en Europe, et les caractéristiques de la plante concordaient avec celles qu'avaient prévu LINNÉ.

Maintenant on cultive en France des Rhéum et l'on obtient des produits identiques à la drogue chinoise.

On pourrait multiplier la liste des drogues que l'on utilise sans en bien connaître l'origine.

Connaît-on du coto autre chose que son écorce

importée en Europe depuis 1873, et qui se présente en morceaux irréguliers et plats. Certainement on a extrait de cette écorce, si prônée en Allemagne, la cotoïne et la paracotoïne, préconisées contre les diarrhées rebelles. Mais l'on n'en reste pas moins ignorant de l'arbre ou de l'arbusté qui fournit l'écorce. L'écorce de coto proviendrait d'une Rubiacée de l'Amérique du Sud, comme la racine de l'uzara proviendrait d'une Asclépiadacée de l'Afrique Equatoriale. Quand à leur origine exacte et à leur entité botanique précise, elles restent encore inconnues et comme toujours, en pareille circonstance, on rapporte au sujet de ces plantes qui sont auréolées de merveilleux et de mystère, de nombreuses anecdotes, qu'il serait sans intérêt de rapporter.

Voici donc, dans ses grandes lignes, toute l'histoire de l'uzara, histoire qui est loin d'être complète et certainement loin d'être très exacte. Mais ce sont les seuls et maigres documents que l'on puisse recueillir lorsqu'on s'occupe de cette drogue.

Voyant combien peu d'échos ont répondu à nos nombreuses demandes dans les différentes contrées de l'Afrique, nous sommes portés à nous demander si le nom d'uzara n'est pas simplement un nom d'emprunt adopté par l'exploitant primitif de la plante pour éga-

rer les recherches. Et peut-être la plante que nous désignons sous le nom d'uzara est en Afrique une plante couramment employée sous un autre nom.

Maintenant, nous allons entrer dans le domaine de la science, peut-être du savoir, dans ce domaine qui n'a ni patrie, ni propriétaire, puisqu'il est à tout le monde et à personne. Nous allons essayer de donner un aperçu aussi approfondi et exact que possible des propriétés physiologiques de l'uzara.

Nous avons pu, par l'intermédiaire des Laboratoires de Thérapeutique de la Faculté de Médecine de Paris, nous procurer de la drogue sous forme d'extrait.

L'uzara que nous nous sommes ainsi procuré se présente sous la forme d'extrait sec d'odeur très agréablement vanillée, de goût fortement amer et sous forme de fragments cristallisés couleur pain grillé. L'uzara est soluble dans environ 30 parties d'eau. Les solutions aqueuses fermentent ; aussi pour obtenir une meilleure conservation avons-nous employé pour nos quelques essais cliniques des solutions aqueuses additionnées de 10 % de glycérine.

Certains auteurs se sont intéressés à la composition chimique de l'extrait d'uzara. Ainsi WINDAÛS, après le chimiste HENNIG, a isolé un glucoside : l'uzarine. Il en a même établi la formule.

Mais jusqu'à présent l'uzara est trop peu employé en thérapeutique courante pour songer à s'adresser à son glucoside qui n'est pas du tout employé.

CHAPITRE II

Études physiologiques

Il nous a semblé qu'après une étude historique de la drogue, celle qui avait le mieux sa place, était une étude physiologique qui acheminait rationnellement ce travail vers des applications thérapeutiques proprement dites.

Car, ainsi que le soutenait Claude BERNARD, la physiologie et la pathologie ne sont point deux domaines distincts. Les progrès et les acquisitions que l'on fait dans un domaine correspondent à un progrès équivalent dans l'autre domaine.

Ainsi ferons-nous une œuvre essentiellement médicale en travaillant, après d'autres, un point particulier de la physiologie. Car « opposer le médecin au physiologiste, a dit Charles RICHET, signifie qu'on a rien compris ni à la physiologie ni à la médecine. »

Nous aurons constamment dans les pages qui suivent à étudier l'uzara en tant que médicament sympathico-

trope. Aussi allons-nous rappeler succinctement la notion du complexe vago-sympathique.

§ 1. — NOTIONS SUR LE SYMPATHIQUE ET SUR LE VAGUE.

Le système nerveux grand sympathique est constitué par deux longues chaînes ganglionnaires situées de chaque côté de la colonne vertébrale et réunies aux nerfs crâniens et rachidiens par des rameaux communicants. Du cordon sympathique partent les nerfs périphériques destinés aux viscères et en particulier aux muscles lisses de tout l'organisme.

Ajoutons pour compléter ce très vague aperçu anatomique que le système sympathique est constitué par des groupes de relais, en particulier le plexus solaire : ganglion plexiforme mixte vago-sympathique, qui joue un rôle probablement primordial dans la régulation, la coordination, l'adaptation automatique du mouvement de l'estomac, de l'intestin et des sécrétions glandulaires corrélatives.

Rappelons également les fonctions générales du système sympathique. D'abord ses fonctions motrices, propriétés à triple effet : tonique, réflexe et inhibitrice; puis différentes propriétés physiologiques qui sont complexes et qui dépendent de la portion sympathique

envisagée. C'est ainsi que les manifestations abdominales sont extrêmement variables et que l'on a pu isoler certains syndromes dépendant d'une altération sympathique.

Le pneumogastrique ou encore nerf vague qui constitue le X^e paire crânienne, donne de nombreux rameaux qui couvrent les faces antérieures et postérieures de l'estomac, envoyant même des branches au plexus solaire.

Et en schématisant, peut-être d'une manière un peu trop simpliste, on peut dire que tout le tube digestif (abstraction faite du pylore), reçoit du vague son innervation excito-motrice.

Rappelons que l'excitation du pneumogastrique détermine une hypersthénie stomaco-intestinale se traduisant par une exagération des contractions des fibres lisses de l'estomac et de l'intestin grêle, une augmentation des sécrétions gastriques, intestinales et hépatiques.

Cette excitation spontanée ou provoquée (par la pilocarpine par exemple) peut réaliser un syndrome lipothymique et nauséux, rappelant singulièrement le

syndrome dit « de choc », avec même, parfois, vomissement et débâcles intestinales bilio-diarrhéiques.

Le vague et le sympathique sont deux leviers de commande du moteur humain. Ils ont des actions différentes suivant les appareils envisagés, mais ils n'en restent pas moins en constant antagonisme. Ainsi, le sympathique excite le cœur, paralyse l'intestin, resserre les vaisseaux en diminuant le volume du rein, alors que le vague diminue les contractions cardiaques, exagère les contractions intestinales, dilate les vaisseaux rénaux en augmentant le volume du rein.

Si nous avons bien pu différencier les effets du sympathique et du pneumogastrique, par contre l'anatomie nous enseigne qu'il est impossible de partager d'une façon absolue les deux systèmes vague et sympathique, en particulier dans leur domaine d'innervation gastrique. Car il existe entre eux des voies anastomotiques à individualité anatomique, mais à fusion intime au contact des viscères.

Et ainsi nous avons conscience de l'existence d'un appareil nerveux où interviennent le vague et le sympathique, et d'une réelle entité vago-sympathique. Le type gastro-entéronévrose montre le complexe vago-sympathique.

Si nous avons établi ces grosses classifications schématiques, en vagotoniques et en sympathicotoniques, l'équilibre parfait de ces deux tendances constitue l'individu normal, mais l'observation et l'expérience la plus rudimentaire qui montrent un peu dans tous les domaines les réactions différentes des individus, nous amèneront à conclure à l'existence d'états neurotoniques nombreux. Et ainsi pourrons-nous expliquer les résultats qui ne sont pas toujours identiques et qui même paraissent paradoxaux, des produits qui agissent par action sur le complexe vago-sympathique.

Mais autant l'un que l'autre ces nerfs ne sont que des nerfs modificateurs et non producteurs de mouvement. En effet, la section des deux pneumogastriques ne supprime pas les contractions intestinales qui sont sous la dépendance d'un système nerveux intrinsèque.

§. 2. — PARALLÈLE ENTRE OPIUM ET UZARA.

Nous savons que les Allemands, pendant la Grande Guerre, employèrent l'extrait d'uzara pour lutter contre la carence d'opium. Ils l'employèrent, nous dit-on, pour arrêter la diarrhée. Il semble donc d'un certain intérêt de faire un parallèle entre l'action de ces deux drogues.

Commençons d'abord par l'opium, car l'action de l'opium sur le tube digestif est bien connue quant à ses phénomènes et commence à l'être quant à son mécanisme. Nous passerons sous silence les nausées et les vomissements consécutifs à l'administration sous-cutanée d'opium, qui semblent dues à l'excitation du centre vomitif, et des terminaisons nerveuses du pneumogastrique de la muqueuse stomacale. En dehors de cette action vomitive, l'opium exerce une action inhibitrice sur la sécrétion gastrique, et il y a en définitive, hypocrinie stomacale et anorexie. Enfin l'opium constipe, tel est le fait clinique indiscutable, mais comment constipe-t-il ?

Pour certains il exerce une action véritablement antisécrétoire, il est anexosmotique.

Pour d'autres il exerce une action antispasmodique sur l'intestin. En d'autres termes il apaise les mouvements péristaltiques. Les preuves cliniques sont là : apaisement du ténesme rectal, des coliques par spasme intestinal, et des diarrhées douloureuses.

Ces deux actions précitées ne sont nullement antagonistes.

En un mot l'opium diminue et supprime les con-

tractions intestinales en paralysant toutes les fibres musculaires, arrivant ainsi à produire un arrêt absolu dans l'évacuation intestinale.

Maintenant passons à l'uzara.

Si nous voulons faire un parallèle entre l'opium et l'uzara, nous allons voir qu'au point de vue physiologique, ces deux drogues n'ont absolument rien de commun, et nous pouvons dire que si leurs effets peuvent se rapprocher, leurs actions sont totalement inverses.

Sur l'intestin isolé, l'opium paralyse les fibres lisses, alors que l'uzara les excite et les contracte.

Sur l'animal, l'opium paralyse toujours les fibres lisses intestinales, inhibant ainsi les contractions de l'organe, alors que l'uzara excite les fibres nerveuses frénatrices de l'intestin, soit le sympathique, et produit une inhibition des contractions intestinales, action identique à celle observée avec l'opium mais par un processus physiologique qui n'est pas le même.

Et par ces deux actions bien différentes on voit tout ce que l'on est amené à demander à ces drogues. L'opium paralysant, produira une constipation, nous pouvons dire absolue ; par contre, l'uzara ne diminuant que les contractions intestinales, on aura une

constipation avec remission et possibilité d'évacuation.

En ne s'appuyant que sur ces données physiologiques, on serait porté à voir pour chacun de ces produits des applications assez personnelles et un peu différentes, mais la science thérapeutique doit, avant tout, tabler sur les résultats cliniques, et c'est ce qu'il faut faire avant de porter une opinion concluante.

§. 3. — PARALLÈLE ENTRE ADRÉNALINE ET UZARA.

Nous allons commencer par faire une étude physiologique aussi complète que possible sur l'action de l'uzara.

C'est RAYMOND-HAMET qui, le premier, a mis au point cette action particulière de l'uzara. Il est arrivé à la démontrer par de nombreuses expériences. Et c'est une de celles-ci que nous nous permettrons de narrer en détail.

Il réussit d'abord à enlever les fibres sympathiques de toute une région intestinale d'un chien préalablement chloralosé et il constata que l'uzara provoquait alors des contractions intestinales.

Avant d'aller plus loin, et pour la clarté de notre exposé, rappelons grossièrement que dans un ganglion nerveux, il n'y a pas continuité, mais contigüité des terminaisons nerveuses et que la substance intermédiaire entre la portion afférente et efférente porte le nom de synapse.

Nous touchons alors aux controverses scientifiques pour savoir quelle est la partie paralysée par l'injection de nicotine ou de spartéine. Les uns prétendent que c'est le synapse ; d'autres, que c'est la cellule nerveuse de la fibre afférente. Pour nous, il importe seulement de savoir qu'il y a arrêt dans la propagation de l'excitation, du fait de paralysie au niveau du ganglion, et que cette paralysie se traduit par l'absence d'efficacité de l'uzara.

Ainsi l'uzara excite bien la fibre sympathique, car si l'on paralyse le ganglion sympathique par de la nicotine ou mieux par de la spartéine, l'excitation ne pouvant dépasser ce neurone paralysé, l'action frénatrice de l'uzara ne se fait point sentir, les contractions intestinales ne sont pas diminuées.

Mais alors, dirons-nous, si l'uzara est sympathicotonique, il nous faut le classer dans le même groupe que l'adrénaline ?

Cette clasification n'a pas sa raison d'être, car si nous

avons pu montrer la différence de base entre l'opium « paralysant » et l'uzara « frénateur », nous allons maintenant essayer d'établir les différences entre l'adrénaline et l'uzara.

D'abord l'excitation de l'adrénaline a lieu sur la terminaison sympathique, ce qui fait que, contrairement à l'uzara, la paralysie du ganglion sympathique par la spartéine n'influence nullement le ralentissement intestinal obtenu avec l'adrénaline.

Puis l'uzara inhibe bien les contractions intestinales, mais il y a des intervalles avec contractions de la musculature intestinale, ce qui permet l'évacuation du bol alimentaire. L'adrénaline produit bien une inhibition des contractions intestinales, mais sans intervalles de contractions.

Enfin l'uzara agit par voie buccale et a une action extrêmement durable, alors que l'adrénaline n'a aucune action par voie buccale et a une action extrêmement fugace.

Au point de vue de l'action sur le cœur l'adrénaline augmente la pression artérielle par deux processus :

- a) Une action cardiaque : accélération du cœur et augmentation de l'amplitude de ces réactions.
- b) Une vaso-constriction générale.

L'uzara possède, lui aussi, une action hypertensive et vaso-constrictive. C'est une des raisons qui avait été invoquée pour justifier la théorie de son action sympathicotrope.

L'action hypertensive de l'adrénaline est inversée, c'est-à-dire transformée en hypotension, soit par les alcaloïdes de l'ergot (DALE), soit par la yohimbine (RAYMOND-HAMET). Au contraire, l'action hypertensive de l'uzara n'est jamais inversée ni par l'ergotamine ni par la yohimbine. Ainsi donc, l'action hypertensive de l'adrénaline est différente de celle de l'uzara.

Notons que l'adrénaline inhibe les contractions intestinales aussi bien sur l'intestin *in situ*, que sur l'intestin isolé, alors que l'uzara inhibe les contractions *in situ*, mais contracte l'intestin isolé (RAYMOND-HAMET).

Récemment, on a démontré que l'action contracturante de l'uzara sur l'intestin isolé n'est pas modifiée par un traitement préalable d'ergotamine.

L'uzara a aussi, sur l'utérus de lapine isolé, une action contracturante, de même que l'adrénaline, mais tandis que l'action utérine de l'adrénaline est supprimée, et même dans certains cas inversée par la yohimbine ou l'ergotamine (RAYMOND-HAMET), l'action de l'uzara n'est pas modifiée par un traitement préalable de ces alcaloïdes.

Par ces exemples, on se rend compte de la différence

tant théorique que pratique qu'il y a entre l'uzara et l'adrénaline.

§ 4. — EXPÉRIMENTATIONS PHYSIOLOGIQUES

Les expériences que nous avons faites personnellement confirment pleinement les données précédemment énoncées. Nous rapporterons les plus concluantes, qui sont complètement en accord avec les idées de M. RAYMOND-HAMET.

Nous décrirons d'abord les opérations successives que nous avons faites, pour préparer les chiens qui ont servi à nos expériences ; opérations pour les endormir et pour établir une respiration artificielle.

a) *Opérations préliminaires*

Tous les animaux ont été anesthésiés par le chloralose à raison de 0 gr. 12 par kilo d'animal. Le chloralose est dissout à chaud dans du sérum physiologique à la concentration d'environ 1 gr. pour 60 cm³ ; la solution est injectée tiède.

Pour les injections de chloralose l'animal est préparé de la manière suivante :

Le chien est fixé solidement par les pattes sur une table à contention. On lui coupe les poils de la région interne de l'une des pattes. On repère la veine saphène et après incision on libère la veine avec la sonde canulée. On lie le bout périphérique de la saphène et l'on introduit dans le bout central une canule métallique à mandrin.

Cette canule, à demeure dans la veine, sert à faire les injections intra-veineuses nécessaires : d'abord celle de chloralose, puis celle du produit à étudier.

Quelques minutes après l'injection de chloralose l'animal est complètement anesthésié, ce qu'on vérifie en constatant l'abolition du réflexe cornéen. On obtient ainsi un sommeil tenace, paisible, qui dure de nombreuses heures et permet les opérations les plus longues, sans aucune précipitation, et sans qu'il soit nécessaire de pratiquer une deuxième injection de chloralose. Du reste, devant un résultat si parfait, on est arrivé à se demander pourquoi on n'emploierait pas le chloralose pour l'anesthésie humaine : on a renoncé à son utilisation dans l'anesthésie générale à cause de la période d'excitation préliminaire et à cause de la longueur de temps inutile de l'anesthésie.

L'opération n'est commencée que lorsqu'on a acquis la certitude de l'anesthésie complète. Quand l'expérience est terminée, on injecte dans la veine quelques

centaines de centimètres cubes d'air, ce qui provoque économiquement la mort de l'animal (1).

Le chien est donc sur la table à contention, complètement anesthésié. On commence par couper les poils sur le devant du cou, puis l'on incise la peau longitudinalement dans la région médiane. On incise ensuite les masses musculaires et l'on arrive directement sur la trachée. De chaque côté de celle-ci on trouve les carotides, accompagnées du pneumogastrique. Après avoir libéré les pneumogastriques et les avoir séparés des carotides qui les accompagnent, on les sectionne l'un et l'autre. En sectionnant les pneumogastriques on a surtout pour but de supprimer les diverses influences venant des centres, et qui passent en partie par les nerfs de la dixième paire. Pour toutes les expériences que nous avons pratiquées, nous avons opéré avec la respiration artificielle : on incise transversalement la trachée dans laquelle on introduit une canule de JOLYET en rapport, par un tube de caout-

(1) Voici donc un chien qui a donné sa vie pour faire avancer la connaissance des hommes ! Que la Société Protectrice des Animaux soit rassurée, car l'emploi du chloralose leur permet de mourir avec vraiment un minimum de souffrance.

Nous croyons qu'il y a par trop de sensibleries grotesques à faire une charge contre les souffrances des animaux de laboratoire, car pour notre part, nous avons toujours constaté la plus grande humanité de la part des opérateurs avertis.

chouc de fort diamètre, avec un souffleur mécanique ou autre appareil à respiration.

b) Enregistrement de la pression carotidienne.

Pour l'enregistrement de la pression carotidienne, on utilise le manomètre de LUDWIG ou plus exactement le kymographe de LUDWIG. C'est simplement le manomètre à mercure en U des physiciens, mais muni d'un flotteur portant une tige à l'extrémité de laquelle est fixé un stylet inscripteur. Notons en passant que c'est grâce au kymographe de LUDWIG que fut introduite en physiologie la méthode graphique.

Avant de mettre en rapport la carotide avec la branche latérale du manomètre de LUDWIG, on opère quelques stérilisations. On prépare : un long tube de caoutchouc, un T en verre, un tube en caoutchouc court et une canule artérielle en verre, pourvue elle aussi d'un tube de caoutchouc court, ces différents objets sont soumis à l'ébullition prolongée dans l'eau distillée.

Le tube de caoutchouc court est fixé à la seule branche médiane du T en verre ; on y dispose un presse-tube de MOHR. Ajoutons que ce dispositif habituel n'a que peu d'intérêt, car le T en verre sert à voir le sang et donne la possibilité d'extraire un caillot s'il s'en formait ; chose rare, avec la précaution que l'on a d'inter-

poser entre le mercure et le sang une solution anticoagulante.

On dispose sur le tube de caoutchouc joint à la canule artérielle une pince à vis, et on la bouche à une des extrémités du T en verre. L'autre branche est reliée à l'autre extrémité du tube de caoutchouc qui communique à la branche latérale du manomètre de LUDWIG.

La pince à vis est desserrée, tandis que le presse-tube de MOHR est maintenu fermé : on injecte alors par l'autre branche latérale du manomètre de LUDWIG une solution saturée de sulfate de soude et de sulfate de magnésie.

100 gr. sulfate de soude,
100 — — de magnésie,
800 — d'eau distillée.

On injecte cette solution de telle sorte qu'elle remplisse les deux branches latérales du manomètre de LUDWIG, ainsi que tout le système de tube de caoutchouc et de verre qui relie l'une des branches de ce manomètre à la carotide.

Tout l'air ayant été chassé, on ferme la pince à vis, et l'on injecte encore une quantité suffisante de solution anticoagulante, déjà employée, de façon à produire sur la colonne mercurielle une pression d'environ 8 à 10 cm.

La carotide droite ou gauche ayant été libérée, comme nous l'avons dit plus haut, on ligature sa partie distale, puis on dispose à quelques centimètres de la ligature une pince-clamps de DOYEN. On fait ensuite une petite incision transversale dans la carotide avec un ciseau à extrémité mousse, et avec un tampon imbibé de la solution anticoagulante indiquée plus haut, on exprime le sang contenu dans le segment de carotide, limité, d'une part, par la pince de DOYEN, d'autre part par la ligature. Alors seulement on introduit la canule carotidienne par l'ouverture pratiquée dans l'artère. On fait une solide ligature assurant la fixation de la canule carotidienne dans la carotide.

On desserre la pince à vis, et le sang se trouve alors en contact avec le liquide anticoagulant, lequel est lui-même en contact avec le mercure du manomètre.

La pression s'inscrit alors sans aucune difficulté au moyen d'un petit levier de paille garni à son extrémité d'une baleine. Ce levier de paille est fixé à l'extrémité d'une tige métallique assujettie par son extrémité intérieure à un flotteur qui suit fidèlement les oscillations de la pression carotidienne.

Le fragment de baleine, qui termine le levier susdit, appuie sur un papier recouvert de noir de fumée, qui est entraîné d'un mouvement régulier par un tambour métallique animé d'un mouvement de rotation

uniforme, grâce à un moteur électrique à vitesse constante.

Un chronographe de JACQUET marque le temps avec une plume métallique qui inscrit un trait chaque seconde sur le papier enfumé.

c) *Enregistrement des contractions intestinales in situ.*

Pour enregistrer les contractions de la musculature circulaire de l'intestin grêle *in situ*, on opère comme suit : on pratique une incision longitudinale de quelques centimètres, à travers la peau et la musculature de l'abdomen, au voisinage de la ligne médiane. On incise ensuite le péritoine et on extrait une anse intestinale de la cavité péritonéale. Puis, dans la partie de l'anse intestinale opposée au mésentère, on pratique une incision longitudinale dans laquelle on fait pénétrer un petit ballon de caoutchouc, fixé par une sonde en gomme, qui est elle-même reliée à une burette en verre en communication par un tube en caoutchouc avec un tambour enregistreur de MAREY.

La burette, la sonde et le ballon de caoutchouc sont remplis d'eau de telle façon que la pression qui s'exerce sur la paroi du ballon soit égale à environ 12 à 15 cm. d'eau.

Le mécanisme de l'inscription s'explique très facile-

ment : à chaque contraction de la musculature circulaire de l'intestin, il y a expression d'une partie du liquide contenu dans le ballon, de telle sorte que l'air qui se trouve à la partie supérieure de la burette subit une pression qui s'exerce sur un tambour dont la membrane élastique devient convexe et actionne le levier enregistreur fixé sur elle.

Ainsi donc, une contraction intestinale s'inscrira par un relèvement de la ligne du tracé plénismographique et les contractions successives donneront une ligne sinusoïdale.

d) *Enregistrement des contractions de l'intestin isolé.*

Pour enregistrer les contractions de l'intestin isolé, on prélève d'abord des segments d'intestin grêle. L'appareillage employé est constitué par deux récipients communiquants : un tube de verre immergé dans un thermostat, et un flacon situé à un plan supérieur.

Les segments de l'intestin grêle ayant été prélevés, sont introduits dans le tube de verre qui est rempli de liquide de RINGER, et maintenu à 37° grâce au thermostat.

L'intestin est oxygéné au moyen d'un petit tube de verre d'où s'échappe des bulles d'oxygène qui barbotent dans le liquide de RINGER.

Le tube et le flacon sont réunis par une tubulure en verre et en caoutchouc. Ce dispositif, véritable vase communicant, permet de remplacer facilement le bain dans le tube par d'autre liquide de RINGER, en réserve dans le flacon. Car en ouvrant simplement le robinet qui ferme le flacon, le liquide s'écoule sous pression, et chasse en le renouvelant, le liquide du tube, liquide qui tombe dans l'eau du thermostat.

On fixe le lambeau d'intestin, à un crochet de verre par sa partie inférieure, et sa partie supérieure est reliée par un fil à un levier qui se déplace devant la feuille enfumée, servant à l'enregistrement.

Chaque fois que l'intestin se contracte, le levier est attiré vers le bas, la ligne du graphique monte. Et inversement.

e) *Enregistrement des variations de volume du rein.*

Pour enregistrer les variations de volume du rein on emploie, au point de vue appareillage, l'oncographe.

Cet oncographe se compose de deux cuvettes métalliques fermées à leur partie supérieure par une membrane de caoutchouc assez fortement tendue.

Chaque cuvette est percée d'un orifice sur lequel est soudé un tube métallique. Ces deux tubes métalliques communiquent par l'intermédiaire de tubes de caout-

chouc avec un T métallique, dont la branche médiane est reliée elle-même par un tube de caoutchouc, avec un tambour enregistreur de MAREY.

Pour employer cet appareil on pratique une incision transversale au-dessous des côtes. On pénètre ainsi dans la cavité abdominale, d'où l'on extrait le rein en ayant bien soin de ne point léser les connexions circulatoires ou nerveuses. On enveloppe alors le rein entre les deux vases formés par les cuvettes dont nous avons parlé plus haut. Le rein étant, bien entendu, en contact avec les membranes en caoutchouc, on a la possibilité, grâce à une vis micrométrique de rapprocher ou d'éloigner ces deux valves.

On comprend ainsi que, toutes les fois que le volume du rein diminue, les membranes de caoutchouc se détendent, faisant ainsi un appel d'air dans la tuyauterie, ce qui détermine une concavité de la membrane du tambour enregistreur. Concavité qui se traduit par une descente du levier, de telle sorte que, sur les tracés, la vaso-constriction rénale se manifeste par une chute de la courbe, alors qu'une vaso-dilatation de cet organe se traduit par un relèvement de la courbe.

Au sujet de l'enregistrement des variations de volume du rein, il est des réflexions qui mettent une certaine confusion dans la lecture et l'interprétation des résultats.

En effet, une vaso-dilatation entraîne toujours une

hypotension, comme une vaso-constriction entraîne une hypertension. Aussi, quand les variations des tracés plénismographiques sont de sens contraire, l'interprétation est assez facile ; ainsi, hypertension et diminution de volume du rein montrent évidemment une vaso-constriction reinale.

Mais au contraire, si la courbe varie parallèlement à la courbe de la pression artérielle, c'est-à-dire si le volume du rein augmente en même temps que la pression artérielle s'élève, l'interprétation des résultats devient fort difficile.

f) *Résultats des expériences*

Nous avons donc fait quelques expériences sur des chiens, en suivant un *modus operandi* identique à celui précédemment énoncé. De nos expériences, nous retenons trois d'entre elles, qui nous ont donné entière satisfaction. Nous allons les relater et reproduire leur tracé plénismographique.

Ces expériences feront mieux comprendre les idées relatées plus haut, et seront des preuves expérimentales nouvelles à l'appui de nos idées personnelles, qui se trouvent absolument semblables à celles émises par RAYMOND-HAMET.

Toutes nos expériences ont été effectuées sur des

chiens endormis par le chloralose, et soumis à la respiration artificielle comme il a été indiqué plus haut.

PREMIÈRE EXPÉRIENCE : *Action de l'uzara sur l'intestin in situ* (Fig. 1).

Nous avons employé la technique précédemment décrite, et nous avons pu constater une inhibition extrêmement nette des contractions de l'intestin *in situ*.

Le diagramme N° 1 a été obtenu avec un chien de 9 kilog., dans la saphène duquel on a injecté la solution d'uzara, non pas en une seule fois, mais d'une façon continue jusqu'à la mort de l'animal.

La technique de cette injection continue est la suivante : On introduit le produit à injecter dans une burette de МОНН graduée. On règle l'écoulement avec le robinet de verre de la burette relié par un caoutchouc à la canule laissée à demeure dans la saphène.

Sur la figure, une petite flèche indique le début de l'injection lente. A la mort du chien, on avait injecté 75 cm³ de solution d'uzara à 0,10 %, c'est-à-dire qu'il a fallu 0 gr. 075 d'extrait d'uzara pour tuer ce chien de 9 kilog.

La première ligne de la figure indique le temps en secondes.

La deuxième ligne représente les contractions de l'intestin. On les voit rapidement inhibées par l'uzara.

Si l'on n'enregistrait que les contractions intestinales, on aurait une ligne droite lorsque ces dernières sont inhibées. Les soulèvements que l'on observe correspondent aux mouvements respiratoires surajoutés.

La troisième ligne marque les modifications de la pression carotidienne qui présente une chute brusque lorsque l'animal meurt.

DEUXIÈME EXPÉRIENCE : *Action de l'uzara sur les contractions de l'intestin isolé* (Fig. 2).

Le diagramme N° 2 montre un enregistrement des contractions de l'intestin de chien, intestin isolé et soumis à l'influence de l'uzara.

Le bain de liquide de RINGER dans lequel se trouve le segment intestinal est d'un volume de 20 cm³. La petite flèche de la figure indique le moment où l'on a ajouté au bain un demi-centimètre cube d'une solution d'uzara à 1/50°. Le tracé qui s'élève brusquement indique la contraction de l'intestin, contraction si violente que l'intestin se trouve en véritable tétanos.

TROISIÈME EXPÉRIENCE : *Action de l'uzara sur les variations de volume du rein et sur la pression artérielle* (Fig. 3).

Le diagramme N° 3 a été obtenu avec un chien de 9 kilog. Nous avons employé non plus l'extract hydroalcoolique de racines d'uzara en solution aqueuse, mais

une solution d'uzarine cristallisée qui en est le principe actif et le glucoside essentiel.

Les variations de volume du rein ont été enregistrées, comme nous l'avons décrit précédemment, grâce à l'oncographe.

Sur la figure, la flèche indique le moment où l'on a injecté dans la saphène quatre milligrammes et demi, soit un demi-milligramme par kilog. d'animal. On constate aussitôt une vaso-constriction très marquée du rein, simultanée à l'augmentation très nette de la pression carotidienne.

Il semble que ces trois expériences apportent la preuve expérimentale des quatre actions physiologiques essentielles de l'extrait d'uzara :

- 1° Hypertension carotidienne ;
- 2° Inhibition des contractions intestinales ;
- 3° Contraction de l'intestin isolé ;
- 4° Vaso-constriction rénale.

Nous croyons d'un certain intérêt d'ajouter à notre travail deux graphiques de RAYMOND-HAMET récemment parus dans le *Bulletin de la Société de Biologie*.

Le premier (Fig. 4) représente l'inscription simultanée de deux fragments d'intestin isolé de lapin. Il rappelle du reste notre deuxième expérience sur l'intestin isolé de chien. Il la complète en ce sens qu'on peut

voir, au début, la contraction de l'intestin soumis à l'effet de l'uzara, puis l'inhibition de ce même intestin mis en présence d'une solution d'adrénaline.

Le deuxième graphique (Fig. 5) montre ce que devient l'action de l'uzara d'une part, et de l'adrénaline d'autre part, sur l'intestin soumis à l'action de l'ergotamine. On voit très nettement que l'action inhibitrice de l'adrénaline est supprimée, alors qu'au contraire l'action intestinale constrictive de l'uzara est conservée.

Si l'adrénaline n'a plus d'action après l'injection d'ergotamine (paralysant des terminaisons sympathiques), c'est une preuve que l'adrénaline agit uniquement par l'intermédiaire du sympathique.

Par contre l'action de l'uzara n'étant pas modifiée par l'ergotamine prouve que l'uzara exerce son action sur d'autres structures que le sympathique, vraisemblablement sur la fibre lisse musculaire elle-même.

CHAPITRE III

Toxicologie

Après cette étude physiologique détaillée, il nous reste encore à établir la toxicité de l'uzara, et ainsi nous pourrions, avec plus de précision, fixer les limites de son action thérapeutique clinique.

L'étude de la toxicité de l'uzara a été faite par RAYMOND-HAMET, et l'exposé que nous allons en faire est entièrement inspiré de l'article que cet auteur a fait paraître dans sa *Revue de Pharmacologie et de Thérapeutique expérimentale*.

Il fut amené à faire un travail fort documenté sur la toxicité de l'uzara, pour ajouter d'autres preuves à la classification qu'il avait faite en rangeant dans le même groupe les glucosides digitaliques et l'uzara. On a, du reste, l'impression qu'il est arrivé à cette systématique après une série d'expérimentations vraiment importantes.

Quant à nous, nous indiquerons la toxicité de l'uzara, car toute étude thérapeutique doit avoir comme préface une étude toxicologique. C'est en définitif par la con-

naissance de l'équivalent toxique d'un corps que l'on arrive à la détermination de son équivalent thérapeutique.

Nous étudierons successivement les doses léthales suivant la voie d'administration et les symptômes d'intoxication.

Rappelons que la dose toxique fixée par la Société des Nations (Commission d'hygiène) est la dose qui tue 4 animaux sur 5, en moins de 24 heures.

Nous passerons sous silence l'influence des diverses époques de l'année sur la résistance des animaux de laboratoire. Facteur qui jette un trouble assez grand pour l'évaluation de cette dose toxique.

Les conclusions des différents auteurs sont souvent en contradiction au sujet de la toxicité d'une drogue, selon les différents mois de l'année où ils font leurs expérimentations.

Peut-être, du reste, ces discussions de pharmacologistes n'ont-elles pas l'intérêt qu'on semble leur donner. Il faut peut-être simplement penser avec le Professeur GLEY, au degré de résistance organique personnelle.

Dans ce travail limité, nous nous contenterons seulement de reproduire la moyenne des différents chiffres publiés.

Grenouilles. — Dose toxique : 0 gr. 0003 par gramme d'animal.

Cobaye. — Dose toxique : 0 gr. 033 par kilog. d'animal.

Chien. — Dose toxique : 0 gr. 0055 par kilog. d'animal, en injection lente.

Toutes ces doses toxiques ont été calculées après injections sous-cutanées (grenouilles) ; intra-veineuse (cobaye) ; intra-veineuse (chien).

Il est curieux de voir les chiffres obtenus en employant des modes d'introductions différents sur le même animal. C'est ainsi que, sur le chien, la dose toxique, de 0 gr. 0065 en injection intra-veineuse, passe à 0 gr. 013 par kilog. en injection sous-cutanée, et à 0 gr. 180 en injection intra-œsophagienne.

Notons ainsi que la toxicité de l'uzara, assez importante en injection intra-veineuse, devient pratiquement nulle, lorsqu'il est absorbé *per os*.

L'extrait d'uzara n'est employé que par voie buccale. Aussi les doses utilisées sont, pratiquement, absolument indifférentes.



CHAPITRE IV

Expérimentations cliniques

Après avoir consulté certains traités récents de thérapeutique étrangère, comme le « Traité de Thérapeutique » de IDE, de 1922, on est forcé de s'intéresser à l'uzara, que ces divers auteurs considèrent comme faisant partie définitive de notre arsenal thérapeutique.

IDE va jusqu'à dire que « ses usages pourraient devenir très variés ». Sans être aussi optimiste que lui, il nous semble également qu'on pourrait élargir le cadre de son emploi. Car, si pendant un de ses voyages en Afrique, l'explorateur HOPF put constater sur lui-même les heureux effets antidiarrhéiques de cette drogue, qui lui avait été donnée par un sorcier noir, il semble qu'on aurait intérêt à ne pas réserver l'uzara seulement pour les cas de diarrhée.

Nous nous bornerons, après l'étude physiologique de la drogue, à signaler les différents résultats obtenus avec l'uzara. Pour notre part, le nombre restreint d'essais cliniques que nous avons pu faire, nous empêche d'établir les indications formelles à l'emploi de l'uzara.

Toutefois, nous signalerons les résultats heureux que nous avons pu constater.

Nous passerons en revue les nombreuses affections où l'extrait d'uzara a été employé avec succès.

DYSENTERIE AMIBIENNE

D'après les communications qui ont été faites, on constate que l'uzara a été employé au Cameroun et dans l'Afrique orientale allemande, par WALDOWN et par SEYFFERT dans la dysenterie amibienne, tant chez les nègres que chez les Européens, et toujours avec un résultat curatif indéniable. D'après ces auteurs, l'uzara ferait rapidement disparaître les symptômes de la dysenterie et, dès les premières doses, on obtiendrait la suppression des coliques et du tenesme.

Nous avons eu l'occasion de l'expérimenter sur quelques malades, avec des résultats pas toujours constants ; toutefois, signalons deux observations satisfaisantes :

Observation n° 1

Monsieur le capitaine A..., après un très long séjour en Orient, revient en France avec de fortes crises de dysenterie amibienne.

Une solution d'extrait d'uzara, à 5,40 %, prise à raison

de 30 gouttes trois et même six fois par jour, provoque une sédation des phénomènes douloureux, ainsi qu'une amélioration notable de la dysenterie. Mais des examens de laboratoire n'ayant pas été faits, il nous est difficile de parler de l'action amibicide de l'uzara.

Observation n° 2

M. B..., après un séjour d'un an aux colonies revient en ayant contracté la dysenterie amibienne. Un traitement avec un comprimé de stovarsol à 0.25, quotidiennement, et l'absorption de 30 gouttes d'une solution d'uzara à 5.4 %, environ, 4 à 5 fois par jour au moment des crises, ont rapidement arrêté ses trachées et son ténèsme caractérisé par des épreintes douloureuses. Progressivement ses selles, fort nombreuses au début, passent de 20 par jour à deux. Enfin ses selles qui avaient l'aspect de frai de grenouille prennent rapidement un caractère fécaloïde. Depuis pas de rechutes.

Ces observations semblent indiquer les bons effets, et même l'action curative de l'uzara dans la dysenterie amibienne. Mais il serait certainement obligatoire de se baser sur des observations plus nombreuses et mieux suivies avant d'affirmer l'action de l'uzara dans la dysenterie amibienne.

DYSENTERIE BACILLAIRE

WIÉLAND relate les heureux résultats de l'uzara, qui

fit tomber la mortalité à zéro, lors de l'épidémie de dysenterie bacillaire de Silésie en 1912.

LINSKER, en 1913, prétend même avoir obtenu des résultats, après l'échec de la médication sérothérapique.

FIÈVRE TYPHOÏDE

EISENHEIMER et LINDPAINTER traitèrent quelques cas de dothientérie par l'uzara, et attribuèrent à ce médicament les effets suivants : sensation de bien-être, disparition rapide du ténèsme, selles plus rares et plus solides, amélioration rapide et marquée de l'état général. Il semble malheureusement que le nombre des expérimentations soit un peu restreint, pour pouvoir en déduire, une indication absolue de l'uzara dans les cas de fièvre typhoïde.

DIARRHÉE INFANTILE

Après les résultats satisfaisants obtenus et signalés par MULLER, HIRTZ, JUSTE, et en France par FERNAGUT, nous nous devons de faire quelques essais cliniques. C'est à l'Asile du Vésinet, dans le service où nous sommes resté plus d'un an interne, que nous récoltâmes, avec les 80 nourrissons de la maternité, une ample moisson d'expériences.

En principe, nous avons obtenu des résultats fort satisfaisants, dans tous les cas de diarrhée verte que nous avons traités avec la solution d'extrait d'uzara à 5,4 %. Les enfants étaient mis au régime hydrique absolu les premières 24 heures, et l'on ajoutait à chaque biberon 4 gouttes de solution. Les nourrisson absorbait donc 28 gouttes de la solution. Cette dose, qui semble optima, est supérieure à la dose moyenne préconisée et employée jusqu'à ce jour.

GASTRO-ENTÉRITE AIGÜE

Bien que cette affection ne diffère pas de la diarrhée infantile précédemment étudiée, par l'ensemble de ses symptômes, il nous a semblé utile de la ranger dans un chapitre spécial à cause de ses symptômes fébriles unis à ses symptômes abdominaux.

Les quelques cas de gastro-entérite aiguë que nous avons traités avec une solution d'uzara, nous ont presque toujours donné des résultats satisfaisants. Toutefois, les cas choisis étaient relativement bénins, et nous n'avons pas eu l'occasion de traiter des formes graves, comme l'entérite cholériforme.

DYSMÉNORRHÉE

Entre plusieurs résultats heureux, nous pouvons signaler celui de Mlle Y. L..., qui avait des règles très abondantes et douloureuses : 30 gouttes, 3 fois par jour, pendant 10 jours en commençant 5 jours avant l'époque présumée des règles, eurent pour résultat de diminuer beaucoup le flux cataménial et de supprimer complètement les douleurs.

Nous rappellerons pour terminer que notre travail, essentiellement d'ordre physiologique, ne prétend nullement apporter des notions nouvelles de thérapeutique clinique.

Toutefois, nous dégagerons pour finir, quelques idées des observations que nous avons faites ou que nous avons lues :

A notre avis, l'extrait d'uzara peut trouver une utilisation intéressante dans les affections intestinales signalées plus haut, ainsi que dans les cas d'intoxication alimentaire, d'atonie gastrique, de colite aiguë diffuse et de sigmoïdite.

Nous soulignerons surtout ses qualités antidysménorrhéiques.

De plus, nous avons l'impression que les doses employées et préconisées ordinairement sont faibles. Pour notre part, attendu que l'uzara est d'une toxicité

très faible par voie buccale et qu'on l'administre généralement *per os*, nous sommes convaincus qu'on pourrait avec profit, ordonner la solution d'uzara à 5,4 % aux doses suivantes :

Adultes : 150 gouttes *pro die* en 3 ou 4 prises.

Enfants : de 50 à 100 gouttes.

Nourrissons : de 15 à 20 gouttes.

CONCLUSIONS

Arrivé au terme de cette étude, nous croyons pouvoir en résumer comme suit les conclusions :

1° L'uzara est une Asclépiadacée dont la détermination botanique exacte n'a pas encore pu être réalisée, car on n'importe en Europe que la racine de cette drogue, racine dont l'étude histologique ne permet pas la détermination botanique exacte.

2° A. — L'action de l'uzara sur l'intestin est différente selon qu'on opère sur l'organe *in situ* ou isolé. Sur l'organe *in situ*, l'uzara provoque une diminution du tonus et un arrêt dans la contraction de la musculature circulaire. Sur l'organe isolé, l'uzara provoque une contraction presque tétanique de cet organe. Si l'on paralyse les ganglions du système nerveux végétatif par la spartéine, ou si, plus simplement, on procède à l'ablation de tous les ganglions du plexus solaire, on constate que l'uzara agit alors sur l'intestin *in situ* comme sur celui isolé, c'est-à-dire en le contractant.

L'interprétation qui paraît la plus exacte de cette

action paradoxale est que l'uzara a une double action. D'une part il excite les ganglions du système nerveux sympathique (action nerveuse frénatrice). D'autre part il excite les fibres lisses de l'intestin (action musculaire contracturante). Mais dans l'organisme l'inhibition l'emporte toujours sur la motricité, comme en mécanique le frein l'emporte sur le moteur. Aussi sur l'animal normal, c'est l'action inhibitrice qui prédomine et l'on a un arrêt du péristaltisme intestinal. Par contre, vient-on à supprimer l'action nerveuse frénatrice, on obtient aussitôt l'action musculaire contracturante.

B. — Si l'on a bien compris cette double action physiologique de l'uzara, on peut facilement établir la différence, d'une part avec l'opium paralysant la musculature lisse de l'intestin, d'autre part avec l'adrénaline provoquant l'inhibition des contractions intestinales par excitation des terminaisons du système nerveux sympathique.

3° L'uzara s'emploie en thérapeutique sous la forme d'un extrait hydro-alcoolique sec, complètement soluble dans l'eau. Il s'emploie par voie buccale, à la dose de 0 gr. 20 à 0 gr. 30 *pro die*. Mais sa toxicité *per os* étant très faible (la dose toxique chez le chien est de 0 gr. 18 par kilog.), il semble qu'on aurait intérêt à augmenter dans d'assez grandes proportions les doses thérapeutiques actuellement employées.

4° L'uzara est antidiarrhéique et fortement antidysménorrhéique. Certains auteurs lui reconnaissent des propriétés amibicides.

Son action thérapeutique demanderait un travail particulier d'observations cliniques, pour fixer vraiment d'une manière expérimentale son indication exacte dans les nombreuses affections que nous avons envisagées.

Vu, le Doyen : *Vu, le Président de Thèse :*
BALTHAZARD. LOEPER.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

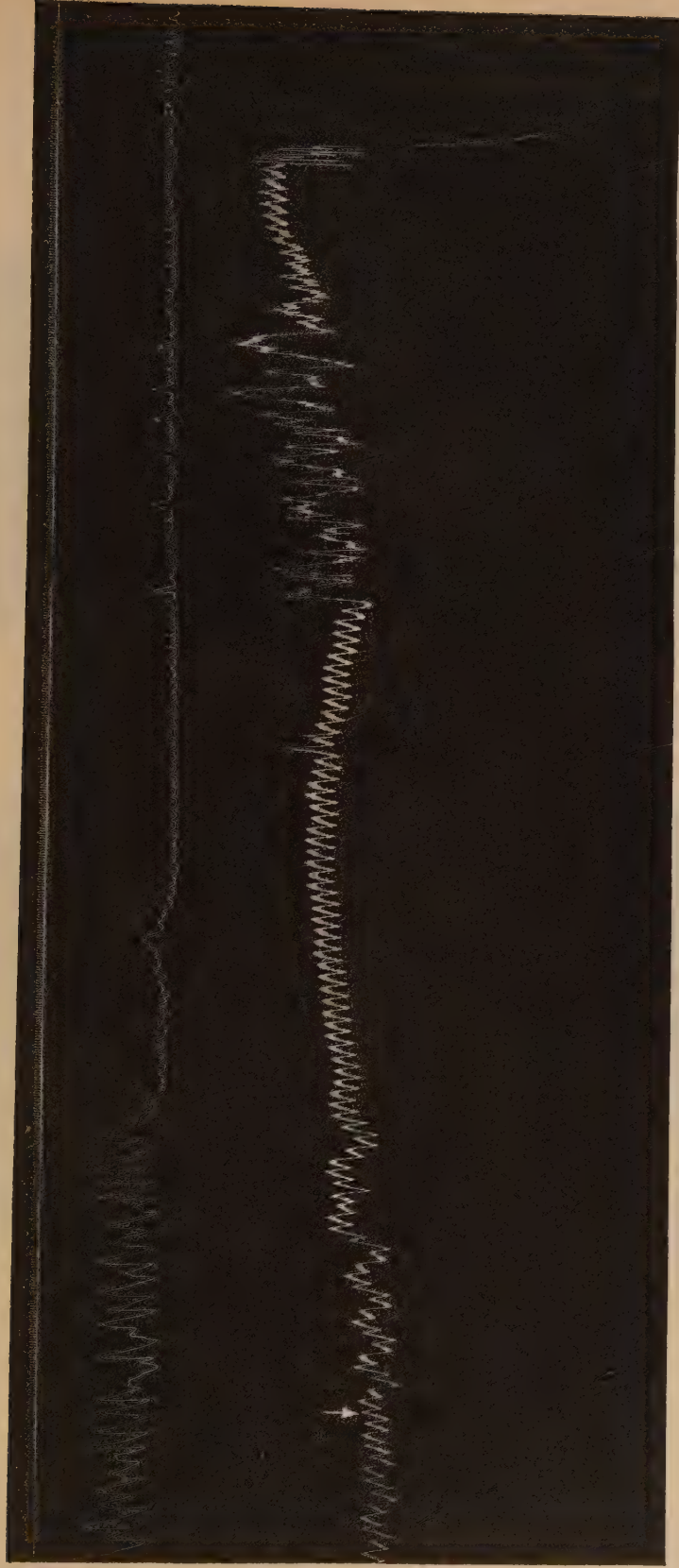


Fig. 1
ACTION DE L'UZARA SUR L'INTESTIN *in situ* (V. page 43).

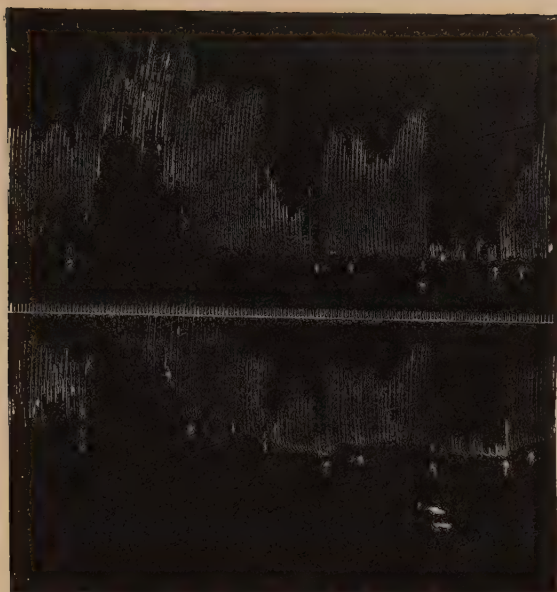


Fig. 4 (RAYMOND-HAMET)

CONTRACTION DE DEUX SEGMENTS D'INTESTIN
GRÊLE DE LAPIN SOUS L'INFLUENCE DE L'UZARA,
PUIS DE L'ADRÉNALINE. (V. page 45). — Tracé
réduit de moitié. — 2. Injection d'uzara. —
3. et 4. Injection d'adrénaline.

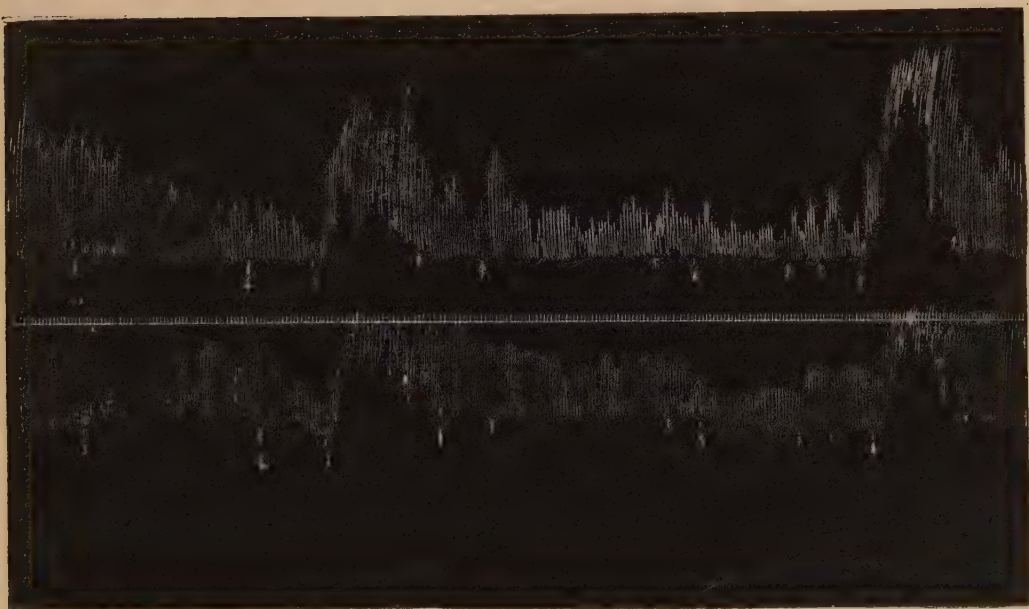


Fig. 5 (RAYMOND-HAMET). — (Suite de la Fig. 4).

5. Injection de Tartrate d'ergotamine. — 6. Injection d'adré-
naline. — 7. Injection d'uzara. — 8. Injection d'adrénaline, —
9. Injection d'uzara.

BIBLIOGRAPHIE

- IDE : *Traité de Thérapeutique*, 4° édit., Louvain, 1922, p. 45.
- H. MEYER u. R. GOTTLIEB : *Die experimentelle Pharmakologie als Grundlage der Arzneibehandlung*, 7° édit., Wien, 1925, p. 240.
- T. SOLLMANN : *A Manual of pharmacology*, 3° édit., Philadelphia, 1926, p. 447.
- R. WASICKY : *Ber. d. D. pharmaz. Gesellschaft*, t. XXVI, 1916, pp. 266-272.
- W. HENNIG : *Arch. der Pharmazie*, t. 225, 1917, p. 382 et sq.
- L. KOFLER : *Arch. der Pharmazie*, t. 255, 1917, pp. 550-552.
- A. GURBER u. E. FREY : *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol.*, t. 75, 1914.
- C. TIGERSTEDT u. Y. AIRILA : *Skandinav. Arch. f. Physiologie*, t. 33, 1916, p. 37 et sq.
- RAYMOND-HAMET : *C.-R. de l'Acad. des Sciences*, t. 183, 1926, pp. 508-510.
- K. STORDEUR : *Ueber die Wirkung des Uzarons auf das Froscherz* (Thèse Marburg, 1920).

- RAYMOND-HAMET : C.-R. de l'Acad. des Sciences, t. 186,
1928, p. 397.
- RAYMOND-HAMET : *Ibid.*, t. 186, 1928, p. 971.
- GURBER : *Munch. med. Woch.*, 1911, p. 2100 et sq.
- O. HIRZ : *Munch. med. Woch.*, 1913, p. 2220 et seq. ;
et *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol.*, t. 74,
1913, pp. 318-352.
- E. PICK u. R. WASICKY : *Arch. f. exp. Pathol. u. Phar-
makol.*, t. 80, 1917, p. 148.
- RAYMOND-HAMET : *Bull. de l'Acad. de méd.*, t. 98, 1927.
- Jeanne LÉVY et RAYMOND-HAMET : C.-R. de la Soc. de
Biol., t. 97, 1927.
- HIRZ : *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.*, t. 74, 1913,
p. 318.
- VOGT : *Zentralbl. f. Gynakologie*, t. 45, 1921, p. 107.
- ROTHLIN et RAYMOND-HAMET : C.-R. de la Soc. de *Biol.*,
t. 99, 1928, pp. 164-166.
- E. THEYS : *Zur Kenntniss der zenta. Wirkung des Uza-
rons* (Thèse Marburg, 1916).
- RAYMOND-HAMET : *Revue de pharmacologie et de théra-
peutique expérimentale*, t. 1, 1928, n° 3.
- WALDOW u. GÜHNE : *Arch. f. Schiff-u. Tropenhygiene*,
t. 16, 1912.
- WALDON : *Archiv. f. Schiffs-u. Tropenhygiene*, t. 17,
1913, pp. 126-130.
- SEYFFERT : *Arch. f. Schiffs-u. Tropenhygiene*, t. 18,
1914, p. 415-421.

- WICK : *Arch. f. Schiffs-u. Tropenhygiene*, t. 18, 1914, pp. 490-493.
- WIELAND : *Schlesische Aerzte Korrespondenz*, 1912, n° 14.
- LINSKER : *Medizin. Klinik.*, 1914, p. 937.
- EISENHEIMER : *Deutsche med. Woch.*, t. 38, 1912, p. 2415.
- GURBER : *Therapeutische Halbmonatshefte*, t. 34. 1920, pp. 465-470 et 496-508.
- MULLER : *Münch. med. Woch.*, 1912, n° 5.
- HIRZ : *Münch. med. Woch.*, 1912, pp. 2163-2165.
- JUSTI : *Münch. med. Woch.*, 1913, p. 765.
- FERNAGUT : *Le Progrès Médical*, 1928.
- VOGT : *Zentralbl. f. Gynakologie*, t. 45, 1921, p. 107.
- MERCIER et RAYMOND-HAMET : *Bulletin médical*, 1929, t. 14, p. 389.
- GESSNER : *Arch. exper. Path. Pharmak.*, 1930, pp. 148, 342, 352.
- HOFMANN : *Med. Klin.*, Sept. 1928, pp. 1482-1483.
- HULDSCHINSKY : *Klin. Wchus.*, nov. 1929, p. 2214.
- RAYMOND-HAMET : *Comptes rendus Société de Biologie*, 1931, t. 107, p. 199.

- Société Anonyme Blésoise -
d'Impressions et de Publications
- - - 6, Rue Pardessus, 6 - -
